



Thomas Kühne  
Alexandra Schifferli

# Kompendium Kinder- hämatologie

 Springer

# Kompendium Kinderhämatologie

Thomas Kühne  
Alexandra Schifferli

# **Kompendium Kinderhämatologie**

Mit 4 Abbildungen und 31 Tabellen

 Springer

**Prof. Dr. med. Thomas Kühne**  
**Dr. med. Alexandra Schifferli**  
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)  
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
Basel, Schweiz

ISBN 978-3-662-48102-8

ISBN 978-3-662-48103-5 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-48103-5

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin  
Fotonachweis Umschlag: © VRD / Fotolia.com

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg ist Teil der Fachverlagsgruppe  
Springer Science+Business Media  
[www.springer.com](http://www.springer.com)

## Vorwort

---

Die Hämatologie hat in den letzten Jahrzehnten einen großen Wissenszuwachs erfahren, der sich in einer enormen Anzahl an Büchern, Zeitschriften und elektronischen Medien zeigt. Aufgrund der Quantität aber auch der Komplexität ist es schwieriger geworden, den Überblick zu behalten. Die Faszination »Hämatologie«, die sich im häufig gehörten Zitat aus dem Faust von J.W. von Goethe widerspiegelt »Blut ist ein ganz besonderer Saft«, ist eine Herausforderung, wenn es darum geht, sie in einfachen und kurzen Worten zu beschreiben. Wenn Max Planck sagte »Eine Wissenschaft, die nicht so einfach ist, dass man sie auf der Straße jedem erklären könnte, ist nicht wahr«, dann stellt dieses Buch den Versuch dar, die benigne Hämatologie so darzustellen, dass Laien aber auch Pflegende, Ärzte und andere medizinische Berufsgruppen in kurzer Zeit einen Einblick in die wichtigsten Gebiete der Kinderhämatologie erhalten und sich schnell orientieren können. Benigne Hämatologie umfasst alle Erkrankungen der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten ohne die malignen Krankheiten wie akute und chronische Leukämien und myelodysplastische Syndrome, aber auch die Störungen der Hämostase. Aus Platzgründen wurde auf die Hämatologie des Neugeborenen verzichtet.

Die Anforderungen an Pflegende, Ärzte, Psychologen, Sozialarbeiter und viele andere, die die Leukämien und soliden Tumoren im Kindesalter stellen, sind so groß, dass die komplexen und vielschichtigen Krankheiten der benignen Hämatologie manchmal in den »Hintergrund« verdrängt werden, obwohl Kinder mit diesen Krankheiten oft in derselben Abteilung einer Klinik behandelt werden. Es ist tatsächlich für das kranke Kind, aber auch für das Behandlungsteam von Vorteil, wenn Kinder mit malignen und mit benignen hämatologischen Krankheiten in derselben Einheit behandelt werden: Die Parallelen sind allgegenwärtig und die interdisziplinäre Struktur, die in der Onkologie Voraussetzung und selbstverständlich ist, kommt auch Kindern mit benignen hämatologischen Krankheiten zugute.

Das Büchlein erhebt weder den Anspruch auf Vollständigkeit, noch große Textbücher oder Texte aus der wissenschaftlichen Presse oder den elektronischen Medien zu ersetzen, sondern versucht vielmehr einerseits den Einstieg ins Fachgebiet zu erleichtern und andererseits eine Hilfe zu bieten, wenn die Zeit eilt. Es hat sich das Buch »Kompodium Kinderonkologie« (Springer Verlag, 3. Auflage, 2014) zum Vorbild genommen. Die meisten Kapitel sind strukturiert aufgebaut und in Telegrammstil verfasst. Es ist das Ziel der beiden

Autoren, die Leserin und den Leser in verständlicher Sprache in ungefähr 15 Minuten durch ein Kapitel zu führen. Auf Referenzen wurde absichtlich weitgehend verzichtet.

Wir danken den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Springer-Verlages für ihren Enthusiasmus und die Unterstützung und hoffen mit dem »Kompendium Kinderhämatologie« einen kleinen Beitrag zum Verständnis einer expandierenden, ja explodierenden Wissenschaft zu leisten mit dem Ziel, dem kranken Kind die bestmögliche Pflege und ärztliche Betreuung zu bieten.

**Thomas Kühne und Alexandra Schifferli**

Basel, im Juli 2015

# Über die Autoren

---



## Prof. Dr. med. Thomas Kühne

Universitäts-Kinderspital beider Basel, Spitalstrasse 33,  
4056 Basel, Schweiz

thomas.kuehne@ukbb.ch

- Studium der Medizin an der Universität Basel, Schweiz
- Clinical Fellowship an der Division of Haematology and Oncology, The Hospital for Sick Children Toronto, Kanada
- Facharzt für Pädiatrie und Onkologie/Hämatologie
- Leitender Arzt, Abteilung Onkologie/Hämatologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Schweiz
- Titularprofessor für Kinderonkologie und -hämatologie
- Leiter der Forschungsgruppe Immunthrombozytopenie am Universitäts-Kinderspital beider Basel
- Mitbegründer und Leiter der Intercontinental Cooperative ITP Study Group
- Mitglied der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz
- Ko-Editor und Mitglied von Editorial Boards und Reviewer verschiedener Zeitschriften



## Dr. med. Alexandra Schifferli

Universitäts-Kinderspital beider Basel, Spitalstrasse 33,  
4056 Basel, Schweiz

alexandra.schifferli@ukbb.ch

- Studium der Medizin an den Universitäten Basel und Genf, Schweiz
- Fachärztin für Pädiatrie seit 2008
- Fachärztin für Onkologie/Hämatologie seit 2011
- Oberärztin, Abteilung Onkologie/Hämatologie, Universitäts-Kinderspital Basel, Schweiz seit 2009
- Wissenschaftliche Tätigkeit bei der Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS)
- Reviewer-Tätigkeit

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Anämie: Klassifikation und Diagnose-Leitfaden</b> . . . . .	<b>1</b>
	<i>A. Schifferli, Th. Kühne</i>	
1.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	2
1.2	<b>Diagnose-Leitfaden</b> . . . . .	2
1.3	<b>Ausgewählte hämatologische diagnostische Methoden</b> (nicht vollständig) . . . . .	3
1.3.1	Blutbild . . . . .	3
1.3.2	Knochenmark . . . . .	3
1.3.3	Durchflusszytometrie . . . . .	7
1.3.4	Hämoglobin-Elektrophorese . . . . .	8
1.3.5	Erythrozytenenzyme . . . . .	8
1.3.6	Molekulare Methoden . . . . .	8
1.4	<b>Klinische Abklärung der Anämie</b> . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Eisenmangelanämie</b> . . . . .	<b>13</b>
	<i>Th. Kühne</i>	
2.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	14
2.2	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	14
2.3	<b>Ursachen</b> . . . . .	14
2.4	<b>Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	15
2.5	<b>Klinik</b> . . . . .	16
2.6	<b>Diagnostik</b> . . . . .	17
2.7	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	18
2.8	<b>Therapie</b> . . . . .	18
2.9	<b>Prognose</b> . . . . .	19
2.10	<b>Zukunft</b> . . . . .	19
2.11	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	19
<b>3</b>	<b>Makrozytäre und megaloblastäre Anämien</b> . . . . .	<b>21</b>
	<i>Th. Kühne</i>	
3.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	22
3.2	<b>Ursachen</b> . . . . .	22
3.3	<b>Klinik</b> . . . . .	23
3.4	<b>Labor</b> . . . . .	23
3.5	<b>Differenzialdiagnosen der makrozytären Anämie</b> . . . . .	24
3.6	<b>Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel</b> . . . . .	24
3.6.1	Biologie des Vitamins B <sub>12</sub> . . . . .	24

3.6.2	Ursachen des Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangels . . . . .	25
3.6.3	Klinik des Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangels . . . . .	26
3.6.4	Diagnostik des Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangels . . . . .	27
3.6.5	Prophylaxe des Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangels . . . . .	27
3.6.6	Therapie des Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangels . . . . .	28
<b>3.7</b>	<b>Folsäuremangel</b> . . . . .	<b>28</b>
3.7.1	Biologie der Folsäure . . . . .	28
3.7.2	Ursachen des Folsäuremangels . . . . .	29
3.7.3	Klinik des Folsäuremangels . . . . .	29
3.7.4	Diagnostik des Folsäuremangels . . . . .	30
3.7.5	Prophylaxe des Folsäuremangels . . . . .	30
3.7.6	Therapie des Folsäuremangels . . . . .	30
<b>3.8</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>Sichelzellkrankheit</b> . . . . .	<b>33</b>
	<i>A. Schifferli</i>	
4.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	34
4.2	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	34
4.3	<b>Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	35
4.4	<b>Klinik</b> . . . . .	36
4.4.1	Akute vasookklusive Krise . . . . .	36
4.4.2	Chronische Vasookklusion . . . . .	38
4.4.3	Hämolytische Anämie . . . . .	39
4.4.4	Funktionelle Asplenie . . . . .	39
4.5	<b>Diagnostik</b> . . . . .	40
4.6	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	40
4.7	<b>Therapie</b> . . . . .	41
4.7.1	Behandlung der Grundkrankheit . . . . .	41
4.7.2	Behandlung der akuten Ereignisse (vasookklusive Krise, Hämoglobin-Abfall, Infektionen) . . . . .	43
4.8	<b>Prognose</b> . . . . .	46
4.9	<b>Zukunft</b> . . . . .	47
4.10	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	47
	<b>Referenzen</b> . . . . .	47
<b>5</b>	<b>Thalassämien</b> . . . . .	<b>49</b>
	<i>Th. Kühne</i>	
5.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	50
5.2	<b>Physiologie</b> . . . . .	50
5.3	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	52
5.4	<b>Klassifikation</b> . . . . .	52

<b>5.5</b>	<b><math>\alpha</math>-Thalassämie</b> . . . . .	52
5.5.1	Pathophysiologie . . . . .	52
5.5.2	Klinik . . . . .	54
5.5.3	Diagnostik . . . . .	54
5.5.4	Therapie . . . . .	55
<b>5.6</b>	<b><math>\beta</math>-Thalassämie</b> . . . . .	55
5.6.1	Pathophysiologie . . . . .	55
5.6.2	Klinik . . . . .	56
5.6.3	Diagnostik . . . . .	57
5.6.4	Therapie . . . . .	57
<b>5.7</b>	<b>Prognose</b> . . . . .	59
<b>5.8</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	59
<b>6</b>	<b>Fanconi-Anämie</b> . . . . .	61
	<i>A. Schifferli</i>	
<b>6.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	62
<b>6.2</b>	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	62
<b>6.3</b>	<b>Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	62
<b>6.4</b>	<b>Klinik</b> . . . . .	63
6.4.1	Angeborene Fehlbildungen . . . . .	63
6.4.2	Knochenmarkinsuffizienz . . . . .	64
6.4.3	Tumorprädispositionssyndrom . . . . .	64
<b>6.5</b>	<b>Diagnostik</b> . . . . .	64
<b>6.6</b>	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	65
<b>6.7</b>	<b>Therapie</b> . . . . .	66
<b>6.8</b>	<b>Prognose</b> . . . . .	66
<b>6.9</b>	<b>Zukunft</b> . . . . .	67
<b>6.10</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	67
	<b>Referenzen</b> . . . . .	67
<b>7</b>	<b>Seltene angeborene und erworbene Krankheiten der Erythropoiese mit hypoplastischer Anämie</b> . . . . .	69
	<i>Th. Kühne</i>	
<b>7.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	71
<b>7.2</b>	<b>Kongenitale dyserythropoietische Anämien (CDAs)</b> . . . . .	71
7.2.1	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	71
7.2.2	Klassifikation . . . . .	72
7.2.3	Klinik . . . . .	72
7.2.4	Diagnostik . . . . .	72
7.2.5	CDA Typ I . . . . .	73
7.2.6	CDA Typ II . . . . .	73

7.2.7	CDA Typ III . . . . .	74
7.2.8	CDA-Varianten . . . . .	74
7.2.9	Differenzialdiagnosen . . . . .	75
7.2.10	Therapie . . . . .	75
<b>7.3</b>	<b>Kongenitale hypoplastische Anämie (Diamond-Blackfan-Anämie) . . . . .</b>	<b>75</b>
7.3.1	Epidemiologie . . . . .	75
7.3.2	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	75
7.3.3	Klinik . . . . .	76
7.3.4	Diagnostik . . . . .	76
7.3.5	Differenzialdiagnosen . . . . .	77
7.3.6	Therapie . . . . .	77
<b>7.4</b>	<b>Kongenitale sideroblastische Anämie (CSA) . . . . .</b>	<b>78</b>
7.4.1	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	79
7.4.2	Klinik . . . . .	79
7.4.3	Diagnostik . . . . .	79
7.4.4	Therapie . . . . .	80
<b>7.5</b>	<b>Erworbene transitorische Erythroblastopenie . . . . .</b>	<b>80</b>
7.5.1	Epidemiologie . . . . .	80
7.5.2	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	81
7.5.3	Klinik . . . . .	81
7.5.4	Diagnostik . . . . .	81
7.5.5	Differenzialdiagnosen . . . . .	82
7.5.6	Therapie . . . . .	82
<b>7.6</b>	<b>Hypoplastische Anämie nach Parvovirus-B19-Infektion . . . . .</b>	<b>82</b>
7.6.1	Epidemiologie . . . . .	83
7.6.2	Klinik . . . . .	83
7.6.3	Diagnostik . . . . .	84
7.6.4	Therapie . . . . .	84
<b>7.7</b>	<b>Zusammenfassung . . . . .</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Aplastische Anämie . . . . .</b>	<b>85</b>
	<i>Th. Kühne</i>	
8.1	Einleitung . . . . .	86
8.2	Epidemiologie . . . . .	86
8.3	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	87
8.4	Evolution der AA . . . . .	87
8.5	Klassifikation . . . . .	88
8.6	Klinik . . . . .	89
8.7	Diagnostik . . . . .	89
8.8	Differenzialdiagnosen . . . . .	90

8.9	Therapie der idiopathischen SAA . . . . .	91
8.10	Zukunft . . . . .	93
8.11	Zusammenfassung . . . . .	94
<b>9</b>	<b>Algorithmus hämolytische Anämien . . . . .</b>	<b>95</b>
	<i>A. Schifferli</i>	
9.1	Einleitung . . . . .	96
<b>10</b>	<b>Autoimmunhämolytische Anämien . . . . .</b>	<b>101</b>
	<i>A. Schifferli</i>	
10.1	Einleitung . . . . .	102
10.2	Epidemiologie . . . . .	102
10.3	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	102
10.3.1	AIHA-Subtypen . . . . .	103
10.4	Klinik . . . . .	104
10.5	Diagnostik . . . . .	104
10.6	Differenzialdiagnosen . . . . .	105
10.7	Therapie . . . . .	106
10.7.1	Wärmeagglutinine . . . . .	106
10.7.2	Kälteagglutinine und Donath-Landsteiner-Antikörper . . . . .	106
10.8	Prognose . . . . .	107
10.9	Zusammenfassung . . . . .	107
<b>11</b>	<b>Hereditäre Sphärozytose . . . . .</b>	<b>109</b>
	<i>Th. Kühne</i>	
11.1	Einleitung . . . . .	110
11.2	Epidemiologie . . . . .	110
11.3	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	110
11.4	Klinik . . . . .	111
11.5	Diagnostik . . . . .	112
11.6	Differenzialdiagnosen . . . . .	114
11.7	Therapie . . . . .	115
11.8	Prognose . . . . .	117
11.9	Zukunft . . . . .	117
11.10	Zusammenfassung . . . . .	117
	Referenzen . . . . .	117

<b>12</b>	<b>Favismus und andere Erkrankungen der erythrozytären Enzyme</b> . . . . .	119
	<i>A. Schifferli</i>	
<b>12.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	120
<b>12.2</b>	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	120
<b>12.3</b>	<b>Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	120
12.3.1	G6PD Mangel . . . . .	120
12.3.2	PK-Mangel . . . . .	122
<b>12.4</b>	<b>Klinik</b> . . . . .	122
12.4.1	G6PD-Mangel . . . . .	122
12.4.2	PK-Mangel . . . . .	122
12.4.3	Seltene Enzymopathien . . . . .	122
<b>12.5</b>	<b>Diagnostik</b> . . . . .	123
12.5.1	G6PD-Mangel . . . . .	123
12.5.2	PK-Mangel . . . . .	123
<b>12.6</b>	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	123
<b>12.7</b>	<b>Therapie</b> . . . . .	124
12.7.1	G6PD-Mangel . . . . .	124
12.7.2	PK-Mangel . . . . .	124
<b>12.8</b>	<b>Prognose</b> . . . . .	124
<b>12.9</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	124
<b>13</b>	<b>Das blutende Kind: Diagnostik</b> . . . . .	125
	<i>Th. Kühne</i>	
<b>13.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	126
<b>13.2</b>	<b>Anamnese</b> . . . . .	126
13.2.1	Alter . . . . .	126
13.2.2	Geschlecht . . . . .	126
13.2.3	Medikamente . . . . .	127
13.2.4	Operationen . . . . .	127
13.2.5	Ernährung . . . . .	127
13.2.6	Ko-Morbidität . . . . .	127
13.2.7	Informationen zum aktuellen Leiden . . . . .	128
13.2.8	Persönliche Anamnese . . . . .	129
13.2.9	Familienanamnese . . . . .	129
<b>13.3</b>	<b>Körperliche Untersuchung</b> . . . . .	129
<b>13.4</b>	<b>Laboruntersuchungen</b> . . . . .	130
13.4.1	Initiales Screening . . . . .	130
13.4.2	Erweitertes Screening . . . . .	130
13.4.3	Spezialanalytik . . . . .	131

13.5	<b>Algorithmen</b> . . . . .	131
13.6	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	132
	<b>Referenzen</b> . . . . .	132
<b>14</b>	<b>Immunthrombozytopenie</b> . . . . .	133
	<i>Th. Kühne</i>	
14.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	134
14.2	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	134
14.3	<b>Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	135
14.4	<b>Klassifikation</b> . . . . .	136
14.5	<b>Klinik</b> . . . . .	136
14.6	<b>Diagnostik</b> . . . . .	137
14.7	<b>Differenzialdiagnosen der primären ITP</b> . . . . .	138
14.8	<b>Prophylaxe und Therapie</b> . . . . .	139
14.9	<b>Zukunft</b> . . . . .	141
14.10	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	141
	<b>Referenzen</b> . . . . .	142
<b>15</b>	<b>Thrombozytose</b> . . . . .	143
	<i>A. Schifferli</i>	
15.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	144
15.2	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	144
15.3	<b>Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	144
15.3.1	Reaktive, Zytokin-induzierte Thrombozytose . . . . .	144
15.3.2	Autonome (klonale) Thrombozytose . . . . .	145
15.3.3	Hereditäre (familiäre) Thrombozytose . . . . .	145
15.4	<b>Klinik</b> . . . . .	145
15.5	<b>Diagnostik</b> . . . . .	146
15.6	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	147
15.7	<b>Therapie</b> . . . . .	148
15.7.1	RT . . . . .	148
15.7.2	ET . . . . .	148
15.8	<b>Prognose</b> . . . . .	148
15.9	<b>Zukunft</b> . . . . .	149
15.10	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	149
<b>16</b>	<b>Thrombozytenfunktionsstörungen</b> . . . . .	151
	<i>Th. Kühne</i>	
16.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	152
16.2	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	153
16.3	<b>Klassifikation</b> . . . . .	153

<b>16.4</b>	<b>Klinik</b> . . . . .	155
16.4.1	Ausgewählte Thrombozytenfunktionsstörungen . . . . .	155
<b>16.5</b>	<b>Diagnostik</b> . . . . .	157
<b>16.6</b>	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	158
<b>16.7</b>	<b>Therapie</b> . . . . .	159
<b>16.8</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	160
	<b>Referenzen</b> . . . . .	161
<b>17</b>	<b>Hämophilie</b> . . . . .	163
	<i>Th. Kühne</i>	
17.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	164
17.2	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	164
17.3	<b>Klassifikation</b> . . . . .	164
17.4	<b>Genetik und Struktur von FVIII und FIX</b> . . . . .	165
17.5	<b>Pathophysiologie</b> . . . . .	166
17.6	<b>Klinik</b> . . . . .	166
17.7	<b>Inhibitor-Hämophilie</b> . . . . .	168
17.8	<b>Frauen und Hämophilie</b> . . . . .	170
17.9	<b>Diagnostik</b> . . . . .	170
17.10	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	170
17.11	<b>Therapie</b> . . . . .	171
17.12	<b>Zukunft</b> . . . . .	174
17.13	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	174
	<b>Referenzen</b> . . . . .	174
<b>18</b>	<b>Von-Willebrand-Syndrom</b> . . . . .	175
	<i>A. Schifferli</i>	
18.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	176
18.2	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	176
18.3	<b>Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	176
18.4	<b>Klinik</b> . . . . .	177
18.5	<b>Diagnostik</b> . . . . .	178
18.6	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	180
18.7	<b>Therapie</b> . . . . .	180
18.7.1	Vorbeugen von Blutungen . . . . .	180
18.7.2	Supportive Therapie bei allen Formen des VWS . . . . .	181
18.7.3	Hauptprinzipien der Behandlung . . . . .	181
18.8	<b>Prognose</b> . . . . .	182
18.9	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	182

<b>19</b>	<b>Thrombosen</b> . . . . .	183
	<i>A. Schifferli</i>	
<b>19.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	185
<b>19.2</b>	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	185
<b>19.3</b>	<b>Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	187
19.3.1	ATIII-Mangel oder ATIII-Minderaktivität . . . . .	188
19.3.2	FV-Leiden . . . . .	188
19.3.3	Prothrombin G 20210A . . . . .	188
19.3.4	Angeborener und erworbener PC- und PS-Mangel . . . . .	189
19.3.5	Gerinnungsfaktor FVIII-Erhöhung . . . . .	189
19.3.6	Dysfibrinogenämie . . . . .	189
19.3.7	Erhöhtes Lipoprotein (a) . . . . .	189
19.3.8	APS . . . . .	189
19.3.9	Hyperhomozysteinämie . . . . .	190
19.3.10	HIT Typ II . . . . .	190
<b>19.4</b>	<b>Klinik</b> . . . . .	191
<b>19.5</b>	<b>Diagnostik</b> . . . . .	191
<b>19.6</b>	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	192
<b>19.7</b>	<b>Therapie</b> . . . . .	192
19.7.1	Antikoagulanzen im Kindesalter . . . . .	192
19.7.2	Antikoagulanzen in speziellen Situationen . . . . .	193
19.7.3	Thromboseprophylaxe perioperativ und bei Immobilisation . . . . .	193
<b>19.8</b>	<b>Prognose</b> . . . . .	197
<b>19.9</b>	<b>Zukunft</b> . . . . .	197
<b>19.10</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	197
<b>19.11</b>	<b>Referenzen</b> . . . . .	197
<b>20</b>	<b>Granulozytopenie</b> . . . . .	199
	<i>A. Schifferli</i>	
<b>20.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	200
<b>20.2</b>	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	200
<b>20.3</b>	<b>Ursache</b> . . . . .	201
<b>20.4</b>	<b>Pathophysiologie und Pathogenese</b> . . . . .	202
<b>20.5</b>	<b>Klinik</b> . . . . .	203
<b>20.6</b>	<b>Diagnostik</b> . . . . .	205
<b>20.7</b>	<b>Differenzialdiagnosen</b> . . . . .	205
<b>20.8</b>	<b>Therapie</b> . . . . .	206
20.8.1	Prophylaktische Maßnahmen . . . . .	206
20.8.2	Infekt/Fieber in Neutropenie . . . . .	206
<b>20.9</b>	<b>Prognose</b> . . . . .	207
<b>20.10</b>	<b>Zukunft</b> . . . . .	207
<b>20.11</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	207

<b>21</b>	<b>Septische Granulomatose (chronische Granulomatose)</b>	209
	<i>A. Schifferli</i>	
21.1	Einleitung . . . . .	210
21.2	Epidemiologie . . . . .	210
21.3	Ursache, Pathophysiologie und Pathogenese . . . . .	210
21.4	Klinik . . . . .	211
21.5	Diagnostik . . . . .	212
21.6	Differenzialdiagnosen . . . . .	213
21.7	Therapie . . . . .	213
21.8	Prognose . . . . .	214
21.9	Zukunft . . . . .	214
21.10	Zusammenfassung . . . . .	215
	Referenzen . . . . .	215
	Serviceteil . . . . .	217
	Glossar . . . . .	218
	Stichwortverzeichnis . . . . .	223

# Abkürzungsverzeichnis

---

AA	Aplastische Anämie
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AK	Antikörper
ALA	Aminolävulinsäure
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AML M7	Akute Megakaryoblastenleukämie
ANC	Absolute Neutrophil Count (Gesamtwert der neutrophilen Granulozyten)
APC	Aktiviertes Protein C
APP	Akutphasenprotein
APS	Antiphospholipid-Syndrom
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
ATG	Anti-Thymozytenglobulin
ATIII	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
ATRA	All-trans-Retinsäure (Tretinoin)
ATS	Akutes Thoraxsyndrom
AZ	Allgemeinzustand
BB	Blutbild
BCG	Bacille Calmette-Guérin (Tuberkulose)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSS	Bernard-Soulier-Syndrom
BU	Bethesda Einheit (Unit)
CAMT	Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia
CDaII	Kongenitale dyserythropoietische Anämie Typ II
CDAs	Kongenitale dyserythropoietische Anämien
CF	Zystische Fibrose
CGD	Chronic Granulomatous Disease (septische Granulomatose)
CGH	Comparative Genomic Hybridization (vergleichende genomische Hybridisierung)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CMPE	Chronische myeloproliferative Erkrankung
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Kongenitale sideroblastische Anämie
CVID	Common Variable Immunodeficiency (variables Immundefektsyndrom)

## Abkürzungsverzeichnis

<b>DAT</b>	Direkter Coombs-Test
<b>DAB</b>	Diamond-Blackfan-Anämie
<b>DDAVP</b>	Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin)
<b>DIC</b>	Disseminated Intravascular Coagulation (disseminierte intravasale Koagulopathie)
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>2,3-DPG</b>	2,3-Diphosphoglyzerat
<b>E</b>	
	Einheit
<b>eADA</b>	Adenosindeaminase
<b>EBV</b>	Epstein-Barr-Virus
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraacetat
<b>EMA</b>	Eosin-5'-Maleimid
<b>EPO</b>	Erythropoietin
<b>ET</b>	Essenzielle Thrombozytose
<b>FA</b>	
	Fanconi-Anämie
<b>Fe</b>	Eisen
<b>FFP</b>	Fresh Frozen Plasma, gefrorenes Frischplasma
<b>FII</b>	Gerinnungsfaktor II
<b>FIN</b>	Fieber in Neutropenie
<b>FISH</b>	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
<b>FIX</b>	Gerinnungsfaktor IX
<b>fl</b>	Femtoliter ( $10^{-15}$ l)
<b>FV</b>	Gerinnungsfaktor V
<b>FVII</b>	Gerinnungsfaktor VII
<b>FVIII</b>	Gerinnungsfaktor VIII
<b>FX</b>	Gerinnungsfaktor X
<b>FXI</b>	Gerinnungsfaktor XI
<b>G6PD</b>	
	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
<b>G-CSF</b>	Granulozytenkolonie stimulierender Faktor
<b>GM-CSF</b>	Granulozyten-/Makrophagenkolonie stimulierender Faktor
<b>GP</b>	Glykoprotein
<b>GVHD</b>	Graft versus Host Disease (Graft-versus-Host-Reaktion)
<b>HAV</b>	
	Hepatitis-A-Virus
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HbA</b>	Hämoglobin A
<b>HbA1</b>	Adultes Hämoglobin (2× $\alpha$ -Ketten und 2× $\beta$ -Ketten)
<b>HbA2</b>	Adultes Hämoglobin (2× $\alpha$ -Ketten und 2× $\theta$ -Ketten)
<b>HbC</b>	Hämoglobin C
<b>HbF</b>	Fetales Hämoglobin (2× $\alpha$ -Ketten und 2× $\gamma$ -Ketten)
<b>HbS</b>	Hämoglobin S (Sichelzell-Hämoglobin)
<b>HbSS</b>	Homozygotie für Hämoglobin S
<b>HBV</b>	Hepatitis-B-Virus

XX Abkürzungsverzeichnis

<b>HCV</b>	Hepatitis-C-Virus
<b>HE</b>	Hereditäre Elliptozytose
<b>HIT</b>	Heparininduzierte Thrombozytopenie
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigens
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Wasserstoffperoxid
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatografie)
<b>HPP</b>	Hereditäre Pyropoikilozytose
<b>HS</b>	Hereditäre Sphärozytose
<b>HSt</b>	Hereditäre Stomatozytose
<b>HSZT</b>	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
<b>HU</b>	Hydroxyurea
<b>HUS</b>	Hämolytisch-urämisches Syndrom
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>IL</b>	Interleukine
<b>INR</b>	International normalized ratio (Thromboplastinzeit)
<b>IOLW</b>	Infekt der oberen Luftwege
<b>ISTH</b>	International Society on Thrombosis and Haemostasis
<b>ITI</b>	Immuntoleranz-Induktionstherapie
<b>ITP</b>	Immunthrombozytopenie
<b>IVIG</b>	intravenöse Immunglobuline
<b>JAK</b>	Januskinase
<b>KM</b>	Knochenmark
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>LTA</b>	Lichttransmissionsaggregometrie
<b>MCH</b>	Mean Corpuscular Hemoglobin (mittleres korpuskuläres Hämoglobin, in pg)
<b>MCHC</b>	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, in g/l)
<b>MCV</b>	Mean Corpuscular Volume (mittleres korpuskuläres Volumen, in fl)
<b>MDS</b>	Myelodysplastisches Syndrom
<b>MMA</b>	Methylmalonsäure
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>MTHFR</b>	Methylentetrahydrofolatreduktase
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
<b>NBT</b>	Nitroblau-Tetrazoliumchlorid
<b>Neg</b>	Negativ
<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing
<b>NMH</b>	Niedermolekulares Heparin

## Abkürzungsverzeichnis

<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>OP</b>	Operation
<b>OPSI</b>	Overwhelming Post-Splenectomy Infection
<b>PC</b>	Protein C
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
<b>PFA</b>	Platelet Function Analyzer (PFA-100)
<b>PK</b>	Pyruvatkinase
<b>PKH</b>	Paroxysmale Kältehämoglobinurie
<b>PNS</b>	Peripheres Nervensystem
<b>Pos</b>	Positiv
<b>PS</b>	Protein S
<b>PZ</b>	Prothrombinzeit (Quick-Test)
<b>RDW</b>	Red Cell Distribution Width (Erythrozytenverteilungsbreite, d. h. Größenverteilung von Erythrozyten im automatischen Blutbild, in %)
<b>RF</b>	Risikofaktor
<b>RiCof</b>	Ristocetin cofactor
<b>RIPA</b>	Ristocetin-induced Platelet Aggregation
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure
<b>RT</b>	Reaktive Thrombozytose
<b>rTPA</b>	Rekombinanter Tissue Plasminogen Aktivator
<b>SAA</b>	Schwere aplastische Anämie
<b>SAO</b>	Südost-asiatische Ovalozytose
<b>SCD</b>	Sickle Cell Disease (Sichelzellkrankheit)
<b>SCID</b>	Severe Combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)
<b>SDS</b>	Shwachman-Diamond-Syndrom
<b>SDS-PAGE</b>	Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis
<b>spp.</b>	species pluralis
<b>STOP</b>	Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia
<b>SVT</b>	Sinusvenenthrombose
<b>SWITCH-Studie</b>	Stroke with transfusions changing to hydroxyurea
<b>SZT</b>	Stammzelltransplantation
<b>TDS</b>	Transkraniale Dopplersonografie
<b>THF</b>	Tetrahydrofolat (5-Methyl-5,6,7,8-THF)
<b>TMA</b>	Thrombotische Mikroangiopathie
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>TPA</b>	Tissue Plasminogen Aktivator
<b>TPO</b>	Thrombopoietin
<b>TT</b>	Thrombinzeit

<b>TTP</b>	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>TVT</b>	Tiefe Venenthrombose
<b>TWiTCH-Studie</b>	Transcranial Doppler with transfusions changing to hydroxyurea
<b>UFH</b>	Unfraktioniertes Heparin
<b>VK</b>	Vitamin K
<b>VKA</b>	Vitamin-K-Antagonist
<b>VOC</b>	Vaso-occlusive Crisis (vasokklusive Krise)
<b>VSAA</b>	Very Severe Aplastic Anemia (sehr schwere aplastische Anämie)
<b>VWF</b>	von-Willebrand-Faktor
<b>VWF:Ag</b>	von-Willebrand-Antigen (gemessene Menge von von-Willebrand-Faktor)
<b>VWF:CBA</b>	von Willebrand Collagen Binding Activity (von-Willebrand-Faktor, gemessene Funktion durch Kollagenbindungsaktivität)
<b>VWF:RCo</b>	von-Willebrand-Faktor, gemessene Funktion (Ristocetin Cofaktor)
<b>VWS</b>	von-Willebrand-Syndrom
<b>VZV</b>	Varizella-Zoster-Virus
<b>WHIM</b>	Warzen, Hypogammaglobinämie, Immundefizienz, Myelokathexis
<b>ZnPP</b>	Zinkprotoporphyrin
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>ZVK</b>	Zentraler Venenkatheter

# Anämie: Klassifikation und Diagnose-Leitfaden

*A. Schifferli, Th. Kühne*

- 1.1 Einleitung – 2
- 1.2 Diagnose-Leitfaden – 2
- 1.3 Ausgewählte hämatologische diagnostische Methoden  
(nicht vollständig) – 3
  - 1.3.1 Blutbild – 3
  - 1.3.2 Knochenmark – 3
  - 1.3.3 Durchflusszytometrie – 7
  - 1.3.4 Hämoglobin-Elektrophorese – 8
  - 1.3.5 Erythrozytenenzyme – 8
  - 1.3.6 Molekulare Methoden – 8
- 1.4 Klinische Abklärung der Anämie – 9

## 1.1 Einleitung

---

- Anämien werden häufig morphologisch (hypo-, normo-, makrozytär) klassifiziert. Eine zusätzliche Unterteilung je nach Produktivität des Knochenmarks (Retikulozytenzahl), sowie dessen Eisenreserven hilft zur Diagnosestellung
- Zur morphologischen Klassifikation sind die Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) hilfreich
- Anämien mit einer adäquaten Knochenmarkreaktion sind definiert durch eine erhöhte Zahl an Retikulozyten (in der Regel  $>100 \times 10^9/l$ ), und sind ein Hinweis für eine periphere Destruktion, einen erhöhten Verbrauch und/oder ein Verlust der Erythrozyten. Sie werden auch regeneratoische Anämien genannt. Cave: Es können 3–5 Tage vergehen, bis eine erhöhte Produktion im Blutbild sichtbar wird
- Anämien mit einer Retikulozytenzahl von  $<100 \times 10^9/l$  hingegen sind ein Hinweis für eine Produktionsstörung, also für eine Erkrankung auf Ebene des Knochenmarks (Knochenmarkinsuffizienz). Sie werden auch hyporegeneratoische Anämien genannt
- Cave: Unterschiedliche Ursachen können gleichzeitig vorkommen und die Abklärung der Anämie erschweren. Zum Beispiel kann ein Patient mit einer Sphärozytose erst in Rahmen eines Parvovirus-B19-Infektes symptomatisch werden (aplastische Krise). In diesem Fall zeigen sich trotz hämolytischer Anämie niedrige Retikulozyten

## 1.2 Diagnose-Leitfaden

---

- Die Tabelle ermöglicht einen raschen Überblick über die verschiedenen Anämien (■ Tab. 1.1)
- Orientiert sich an morphologischen Eigenschaften der Erythrozyten: Zellvolumen (mit MCV gemessen) und Gehalt an Hämoglobin (mit MCH gemessen). Ist also eine morphologische Klassifikation der Anämien
- Vorteile der morphologischen Klassifikation: Zuverlässigkeit (Reproduzierbarkeit), basierend auf einfachen Labormethoden (Blutbild), schnelle Verfügbarkeit
- Nachteile der morphologischen Klassifikation: keine Berücksichtigung dynamischer Eigenschaften der Anämie (die Anämie kann sich entwickeln, macht eine Evolution durch und kann sich ändern). Die Einteilung kann ungenau sein und berücksichtigt das Vorhandensein mehrerer Anämie-Ursachen schlecht
- Differenzialdiagnostische Überlegungen sind stets notwendig